Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

pH-OPTIMIERTE LOKALANAESTHETIKALÖSUNGEN ZUR KONTINUIERLICHEN ANWENDUNG

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther Adler
aus Asch/Eger

1985

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

pH-OPTIMIERTE LOKALANAESTHETIKALÖSUNGEN ZUR KONTINUIERLICHEN ANWENDUNG

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther Adler
aus Asch/Eger

1985

Dekan:	Professor Dr. H.D. Waller
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Heitland

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 1

II. Pharmakologie der Lokalanästhetika 4

Bedeutung der Dissoziationskonstanten pKa und des pH-Wertes 5

Verteilungskoeffizient 9

Proteinbindung 10

III. Methodik 12

1. Untersuchte Lokalanästhetika 12

2. Lösungen und Reagenzien 14

3. pH-Messung 14

Geräte-Bedienung 15

4. Weitere Hilfsmittel und Arbeitsweise 16

IV. Ergebnisse 17

1. pH-Werte der untersuchten Lokalanästhetika 17

2. Titration 19

3. pH-optimierte-Lokalanästhetikum-Lösung 29

V. Diskussion 39

1. pH-Werte 39

2. Titration 40

3. pH-optimierte-Lidocainlösung 44

VI. Zusammenfassung 48

VII. Literaturverzeichnis 50

I. Einleitung

Die klinische Anwendung von Lokalanästhetika erlebte im Jahr 1983 das hundertjährige Jubiläum. Mit der ersten erfolgreichen Staroperation unter Cocainisierung durch Koller, einem Augenarzt und Freund Freuds am 11. September 1883 begann die Geschichte der modernen Lokalanästhesie. Die Verfahren vor dieser Ära waren durch das Bemühen gekennzeichnet, wenn auch keine Schmerzfreiheit möglich war, wenigstens durch Druck und Kälte eine Schmerzlinderung zu erreichen (Killian, 1973).

Freud, der vor allem an der euphorisierenden Wirkung des Cocains interessiert war, entdeckte in Selbstversuchen dessen lokalanästhesierende Wirkung an der Mundschleimhaut und besonders die Schmerzlinderung bei Zahnschmerzen. Er unterrichtete Koller und dieser erkannte die Möglichkeit des klinischen Einsatzes der Substanz im operativen Bereich. Die breite klinische Verwendung dieses natürlichen Lokalanästhetikums fand schnell ihre Grenzen in der zunehmenden Zahl von Intoxikationen durch Überdosierung. Der in der Folge vorsichtigere Umgang verbunden mit Verfahren zur Fixation am Injektionsort z.B. durch Ligatur durch Oberst oder Kälte mit schichtweiser Einbringung durch Schleich verhalfen dem Cocain um die Jahrhundertwende schließlich doch zur weiten Verbreitung (Killian, 1973).

Weitere wichtige Daten in der Geschichte der Lokalanästhesie waren 1905 die Einführung von Procain in der Klinik und 1909 von Adrenalin. Das Procain wurde zum Prototyp einer ganzen Reihe von Lokalanästhetika vom Ester-Typ, die erst in den fünfziger Jahren vor der 2. Generation der Lokalanästhetika, vom Amid-Typ, abgelöst wurde. Das Gemeinsame beider Substanzgruppen besteht in der chemischen Grundstruktur. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß ein lipophiler aromatischer Rest mittels einer Ester-bzw. einer Amidbindung über eine Zwischenkette mit einer hydrophilen Aminogruppe verbunden ist. Der

Nachteil der Ester- gegenüber den Amidlokalanästhetika besteht in ihrer im allgemeinen kürzeren Wirkdauer und der höheren Allergierate (Tucker und Mather, 1980).

Sowohl nach der Einführung des Procains 1905 wie auch nach der des Lidocains 1947 waren zahlreiche Bemühungen darauf gerichtet, länger wirkende Verbindungen zu synthetisieren. Die gelang sowohl bei den Estern mit dem Tetracain, wie auch bei den Amiden mit dem Bupivacain und dem Etidocain (Nemes et al. 1982). Trotz dieser Fortschritte bleiben noch eine Reihe von Detailproblemen mit erheblicher klinischer Relevanz offen. Eines betrifft z.B. die sich aus einem verbesserten Penetrationsvermögen ergebenden Folgen bezüglich verkürzter Anschlagszeit, geringerer Dosishöhe und längerer Wirkdauer.

Eine Verbesserung des Penetrationsvermögens der eingesetzten Lokalanästhetika erscheint so als ein sehr erstrebenswertes Ziel, sowohl im Sinne des Patienten, d.h. seines Wohlbefindens, wie auch im Sinne eines reibungslosen klinischen Verlaufs, d.h. eines Zeitgewinns für den Einsatz von Regionalanästhesien. Diese Verbesserung läßt sich prinzipiell auf 2 Wegen erreichen. Zum einen direkt durch Veränderungen der Molekülstruktur, zum anderen indirekt durch Modifikation der Trägerlösung.

Strukturveränderungen sind in ihrer Wirkung schwierig abzuschätzen, da sie in der Regel nicht nur beabsichtigte Verbesserungen bei Parameters wie Verteilungskoeffizient und Proteinbindung bewirken, sondern auch Veränderungen am Wirkungsprofil (Stärke und Dauer) verursachen können.

Modifikationen der Trägerlösung in Form von pH-Wert-Änderungen beeinflussen das Verhältnis des protonisierten Lokalanästhetikums zum ungeladenen Molekül. Alkalisierung der Lokalanästhetikalösung, damit Erhöhung des Anteils

leicht penetrierender ungeladener Moleküle führt zu einer Wirkungsverbesserung in Form einer Verkürzung der Anschlagszeit, niedrigerer Plasmaspiegel und einer Verlängerung der Wirkdauer (Galindo, 1983 und Buckley et al., 1983). Über Untersuchungen in diese Richtung mit dem Ziel ein für die Klinik praktikables Verfahren anzubieten, soll im folgenden berichtet werden. Dabei soll die Zielsetzung eine Erprobung im postoperativen bzw. geburtshilfliche Bereich sein.

II. Pharmakologie der Lokalanästhetika

Pharmakologisch stellen die Lokalanästhetika sekundäre und tertiäre Amine dar, die sich durch eine typische chemische Struktur auszeichnen (s. Abb. 1). Der aromatische Anteil des Moleküls bestimmt die Lipophilität - damit das Penetrationsvermögen -, die Intermediärkette (entweder Ester oder Amid) den Weg des Abbaus, die Aminogruppe schließlich die Hydrophilität - somit die eigentliche Wirksamkeit des Pharmakons an der Nervenmembran (Niemer, 1982 b). Sehr wahrscheinlich besitzt die Intermediärkette rezeptorspezifische Funktionen (Covino und Vassallo, 1976). Die bisher klinisch verwendeten Lokalanästhetika weisen einige pharmakologische Charakteristika auf:

1. Es sind schwache Basen mit einer Dissoziationskonstante pKa größer als 7,4. Die freie Base ist nur schlecht wasserlöslich.
2. Kommerziell als Hydrochlorid mit einem pH von 4 - 7 hergestellt, sind sie stärker ionisiert und damit wasserlöslich.
3. In Lösung liegen die Lokalanästhetika als eine Kombination vor von a) nicht-ionisierter, lipoidlöslicher (freier Base) und b) ionisierter, wasserlöslicher (kationischer) Komponente.
4. Die Gewebspuffer erhöhen den pH der Lösung und somit den Anteil an freier Base.
5. Die fettlösliche freie Base ist verantwortlich für die Penetration und
6. das wasserlösliche, ionisierte Kation bewirkt die eigentliche Nervenblockade durch Verschluß der Natrium-Kanäle an der Nervenmembran! (Niemer, 1982 b).

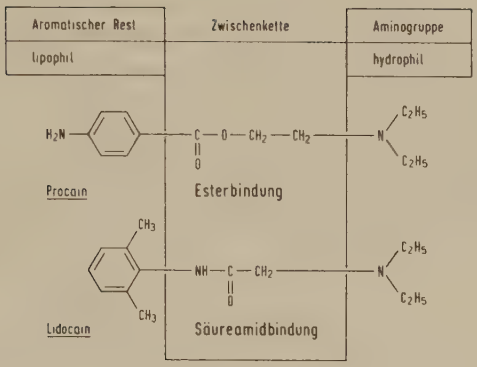


Abb. 1: Chem. Grundstrukturen der Lokalanästhetika nach Hempel/Baur (1982).

Die physikochemischen Eigenschaften von Lokalanästhetika werden im Wesentlichen von drei Faktoren bestimmt:

1. der Dissoziationskonstanten pKa
2. dem Verteilungskoeffizienten oder der Lipophilität
3. der Eiweißbindung (Niemer, 1982 b).

Bedeutung der Dissoziationskonstanten pKa und des pH-Wertes

Der pKa-Wert gibt an, bei welchem pH-Wert unter Standardbedingungen ein Lokalanästhetikum zu gleichen Teilen als Base und Kation vorliegt (Hempel, Baur 1982). Auf Grund

der logarithmischen Skalierung des pH-Wertes bedeutet der Abfall des pH-Wertes im Lösungsmittel um nur 1 Einheit eine Verschiebung des Verhältnisses Base : Kation um eine Zehnerpotenz auf ein Verhältnis 1 : 10. Das heißt rund 9,1 % liegen in diesem Fall als Base vor und 91 % als Kation, bei einem Abfall um 2 pH-Wert-Einheiten sind entsprechend weniger als 1 % als Base und über 99 % als Kation in Lösung.

Das Verhältnis von lipidlöslicher Base zu wasserlöslichem Kation läßt sich mathematisch wie folgt ausdrücken:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{Base}}{\text{Kation}}$$

(modifiziert nach Ritchie, 1971)

oder

$$\frac{\log \text{Kation}}{\log \text{Base}} = pKa - pH$$

(nach Neumark, 1980)

Die folgenden Tabellen sollen einen Überblick der Angaben zu pH- und pKa-Werten der am meisten verwendeten Lokalanästhetika vom Amidtyp geben.

Tab. 1: pH-Werte von Amidlokalanästhetika nach:
Martindale 1977, Tucker/Mather 1980, Nemes, Niemer, Noack 1982

Lidocain	4.0-5,5 (0,5%)	6,5 (*)	6,6 (*)
Mepivacain	4,5 (2 %)	4,5 (2 %)	5,5-6,5
Prilocain	4,6 (2 %)	4,6 (2 %)	6,6-6,9
Bupivacain	4,5-6,0 (1 %)		5,5-6,0

(*) ohne Konzentrationsangabe

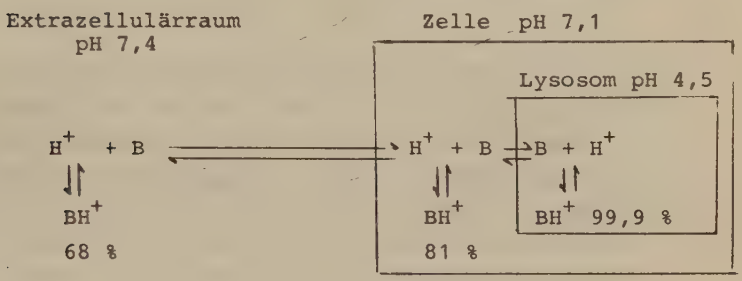
Die Dissoziationskonstanten der Amidlokalanästhetika betragen 7,87 Lidocain; 7,69 Mepivacain; 7,9 Prilocain; 8,05 Bupivacain und 7,7 Etidocain (Nemes et al., 1982).

Vergleicht man die Angaben von Martindale (1977) mit denen von Nemes et al. (1982), so fällt auf, daß die jüngsten Angaben die höchsten pH-Werte bei den handelsüblichen Lokalanästhetika aufweisen. Das heißt, tendenziell ist eine Annäherung des Lösungsmittels pH-Werts an den pKa-Wert feststellbar. Wenn Geddes (1954) noch feststellen mußte, daß die Stabilität von Procain zwischen pH 2,0 - 3,6 am größten ist und die temperaturabhängige Abbaurate durch Hydrolyse zwischen 10° - 70°C jeweils um den Faktor 3/10°C ansteigt, so spielen diese Faktoren heute nur noch eine untergeordnete Rolle. Nach Parker (1971) ist Lidocain bei Raumtemperatur nahezu unbegrenzt haltbar. Limitierend sind heutzutage die Grenze des Löslichkeitsproduktes - besonders bei den hoch konzentrierten, lang wirkenden Substanzen Bupivacain und Etidocain - und die Befürchtung der Hersteller bezüglich der Freisetzung alkalischer Valenzen aus dem Glas beim Einschmelzen und bei langer Lagerung (Hempel, 1983).

Dennoch bleibt festzuhalten, daß im Durchschnitt der Lösungs-pH-Wert der handelsüblichen Lokalanästhetika vom Amidtyp um 1 bis 2 pH-Wert-Einheiten unter dem pKa-Wert liegt. Das heißt, der Anteil penetrationsfähiger ungeladener Base liegt in der Größenordnung von 1-10 %, damit in einem durchaus verbesserungswürdigen Bereich. Wobei eine klinisch wünschenswerte Alkalisierung - Verbesserung der Penetrationsfähigkeit - sicherlich jenen Regionalanästhesiemethoden vorbehalten bleibt, wo dem Lokalanästhetikum eine erhebliche Penetrationsleistung abverlangt wird, wie z.B. in der Periduralanästhesie. Daß dennoch alle pharmakologisch begründeten Penetrationsverbesserungen nicht eine gute Technik ersetzen können, geht aus einer Arbeit von Löfström (1982) hervor. Der Autor entwickelt ein hypothetisches Modell der zellulären Verteilung eines Lokalanästhetikums.

Abb. 2: Hypothetische zelluläre Verteilung eines Lokalanästhetikums (pKa 7,74), %-Angaben für ionisierten Anteil. BH^+ = protoniertes Molekül, B = ungeladenes Molekül (Base)

(nach Löfström, 1982)



Daraus ergibt sich, daß, wenn das Lokalanästhetikum zu weit entfernt vom eigentlichen Wirkort injiziert wurde, keine ausreichende Menge mehr zum zu blockierenden Axon gelangen kann. Dies nicht nur wegen der zunehmenden Zahl zu überwindender Membranen, sondern auch wegen der in jeder weiteren Zelle erneut aufgestellten "Lokalanästhetikum-Falle" Lysosomen. Auf Grund ihres niedrigen pH-Wertes immobilisieren die Lysosomen gewissermaßen eingedrungenes Lokalanästhetikum in der Form des protonisierten Kations, das die Membran nicht permeieren kann ("Trapping-Effekt").

Verteilungskoeffizient

Der Verteilungskoeffizient bestimmt das Lösungsverhältnis einer Substanz in differenten Medien, meist zwischen Öl und Wasser, und ist somit Ausdruck der Lipidlöslichkeit: Je höher der Koeffizient, desto größer die Lipidlöslichkeit (Hempel und Baur, 1982).

Tab. 2: Verteilungskoeffizienten von Amid-Lokalanästhetika (Nemes et al., 1982)

Prilocain	Mepiracain	Lidocain	Bupivacain	Etidocain
0,8	1,0	2,9	28	141

Ein offensichtlicher Zusammenhang besteht zwischen der Höhe des Koeffizienten und der Wirkdauer nicht nur bei den Lokalanästhetika vom Amidtyp, sondern auch vom Estertyp. Für das kurzwirkende Procain beträgt der Verteilungskoeffizient 0,6 und für das langwirkende Tetracain 80.

Proteinbindung

Die pharmakologische Verfügbarkeit der meisten Medikamente ist abhängig von ihrer Bindung an Eiweißstrukturen, da üblicherweise nur die nicht gebundenen Anteile eines Medikamentes ihre Wirkung entfalten können. Als Maß dieser Bindungsfähigkeit wird der Prozentsatz der an Eiweiß gebundenen Substanz im Serum angegeben.

Tab. 3: Proteinbindung (%) von Amidlokalanästhetika (Tucker und Mather, 1980)

Prilocain	Lidocain	Mepivacain	Bupivacain	Etidocain
55	64,3	77,5	95,6	94

Neben der Beeinflussung der Plazentagängigkeit und allgemeinen Toxizität hat die Proteinbindung für die Lokalanästhetika hinsichtlich der eigentlichen Wirkung am Nerv große Bedeutung, haben doch die Nervenmembranen Proteincharakter (Hempel und Baur 1982). Eine ausgeprägte Proteinbindung

kann so das Fixieren des jeweiligen Pharmakons an Lipoproteinmembranen verstärken. Umgekehrt ist aber auch denkbar, daß die an Proteine gebundene Substanz nicht zum Wirkort gelangt. Diese Überlegung Niemer's (1982 a) hat allerdings vermutlich mehr theoretische als praktische Bedeutung. Auf jeden Fall korrelieren Eiweißbindungskapazität und Lipophilität mit der Wirkdauer.

Als Bindungsproteine spielen Albumine eine geringere Rolle als die Lipoproteine der Membranen. Darüber hinaus ist besonders die Bindung an Alpha-1- und Alpha-2-Globuline bei Lokalanästhetika vom Amidtyp sehr hoch. Obwohl die Bindungskapazität dieser Globuline insgesamt gering ist, wird dank ihrer hohen Affinität zu Lokalanästhetika ihr gesamtes Bindungsvermögen in der Regel nicht beansprucht. Nur wenn im Ausnahmefall die Globulinbindungskapazität abgesättigt ist, wird die enorme Bindungskapazität der Albumine in relativ geringem Umfang belegt (Mather, 1975).

Ähnlich hoch ist die Bindung der Lokalanästhetika an Erythrozyten. Sowohl für die Plasmaproteine als auch die Erythrozyten gilt, daß der Anteil gebundenen Lokalanästhetikums mit steigender Konzentration abnimmt (Tucker et al., 1970).

Vor diesem Hintergrund bleibt die bloße Angabe der Proteinbindung ohne Zusatz der entsprechenden Plasmakonzentration nur ein grober Hinweis, der nur einen ungefähren Anhalt liefert. Für kachektische Risikopatienten mit entsprechendem Eiweißmangel sollte bei der Anwendung von Regionalanästhesien das Eiweißdefizit berücksichtigt werden. Der Eiweißmangel führt über zweierlei Wege zu einer Erhöhung der Toxizität. Zum einen wird der Abbau der Lokalanästhetika durch den Mangel an Enzymeiweiß verzögert, und zum anderen ist der Anteil freier nicht an Plasmaträgerproteine gebundene Moleküle erhöht (Niemer, 1982 a).

III. Methodik

1. Untersuchte Lokalanästhetika

Untersucht wurden handelsübliche im Universitätsklinikum Tübingen benutzte Lokalanästhetika der Firmen Astra* und Woelm*. Um den zwar unerheblichen aber immerhin möglichen Einfluß langer Lagerzeiten zu umgehen, wurden die Ampullen entweder dem Op-Bereich im hiesigen Klinikum entnommen, der den größten Umsatz an Lokalanästhetika aufweist (Orthopädie, Unfallchirurgie) oder direkt von der Universitätsapotheke bezogen. Auf Grund ihrer Dominanz in der klinischen Verwendung wurden nur Lokalanästhetika vom Amidtyp untersucht. Die folgende Auflistung gibt den Freinamen, in Klammer den Handelsnamen und Hersteller, eventuelle Zusätze und die Packungsgröße an.

1. Lidocain (Xylocain^{R}, Astra) ohne Epinephrin
   0,5 /1,0/2,0 und 20 %
   Konservierungsstroff: p-Hydroxybenzoesäure-
   methylester (= Methylparaben) ohne Konzentrations
   angabe für 50 ml
   Packungsgröße: 50 ml für 0,5 /, 1,0 und 2 %
   5 ml für 20 %

* Astra Chemicals GmbH
Wedel, Holstein

* Woelm Pharma GmbH & Co.
Eschwege

2. Prilocain (Xylonest^{R}, Astra)
a) ohne Epinephrin: 1,0 und 2.0 %
b) mit Epinephrin: (0,005 mg/ml): 2 %
Konservierungsstoff: Methylparaben ohne Konzentrationsangabe
Packungsgröße: 50 ml

3. Mepivacain (Meaverin^{R}, Woelm) ohne Epinephrin
1,0 / 2,0 und 4 %
Packungsgröße: 5 ml für 1,0 und 2,0 %
2 ml für 4,0 %

4. Etidocain (Duranest^{R}, Astra) ohne Epinephrin
1 %
Packungsgröße: 10 ml

5. Bupivacain (Bupivacain^{R}, Woelm)
a) ohne Epinephrin: 0,25 / 0,5 und 0,75 %
b) mit Epinephrin: 0,25 und 0,5 %
(0,005 mg/ml)
Packungsgröße: 5 ml für 0,25 und 0,5 %
20 ml für 0,75 %

In allen Applikationsformen beider Hersteller liegen die Lokalanästhetika als Hydrochloride vor. Unter Hydrochloriden versteht man die chlorwasserstoffsauren Salze basischer organischer Salze (ABC Chemie, 1965). Die adrenalinhaltigen Lösungen enthalten als Oxydationsstabilisator noch einen Bisulfitzusatz (Herstellerangabe).

2. Lösungen und Reagenzien

Zur Titration der saueren Lokalanästhetikalösungen wurden Natriumhydrogenkarbonat und Natronlauge benutzt. Die folgende Liste beinhaltet die Artikelbezeichnung, den Hersteller, Konzentrations- und Volumenangaben.

1) Natriumhydrogencarbonat 8,4 % (Braun, Melsungen)
   $NaHCO_3$ 84,0 g / 1000 ml, Inhalt: 100 ml
2) Natronlauge (Merck, Darmstadt, Art. 9137)
   NaOH 1 mol/l, Inhalt: 1000 ml

In Hinblick auf eine mögliche kontinuierliche Applikation eines pH-optimierten Lokalanästhetikums via Infusion wurden mehrere Lokalanästhetikum-Elektrolytlösungen untersucht. Die folgenden Infusionslösungen fanden dabei Verwendung:

1) Isotone Kochsalz-Lösung 0,9 % (Braun, Melsungen)
   Na^+ 154 mmol/l, Cl^-154 mmol/l, Inhalt: 500 ml
2) Vollelektrolytlösung (Elomel^R: Boehringer, Mannheim)
   Na^+ 142, K^+5, Ca^{++} 2, Mg^{++} 1,5, Cl^-110, $Acetat^-$39, $Lactat^-$ 5 mmol/l, Inhalt: 500 ml

3) Halbelektrolytlösung mit 5 % Glucose (Sterofundin HG-5^R: Braun, Melsungen)
   Na^+ 70, K^+ 2, Ca^{++} 1,25, Mg^{++} 0,5, Cl^- 53, $Laktat^-$ 22,5 mmol/l und Glucose - Monohydrat 55 g/l

Zur Verdünnung der Titrationslösungen und als Trägerlösung wurde destilliertes Wasser verwendet:
(Ampuwa^R, Fresenius, Bad Homburg, Inhalt: 1000 ml)

3. pH-Messung

Die Messung des pH-Wertes geschieht entweder potentiometrisch oder mit Indikatoren. Auf Grund der Konzentrationsabhängigkeit der Redoxpotentiale ist die Potentiometrie gut zur

Messung von Konzentrationen verwendbar. Diese Methode eignet sich wegen der logarithmischen Abhängigkeit der Spannung von der Konzentration besonders zur Messung kleiner Konzentrationen (Christen, 1973).

Taucht man eine pH-Glaselektrode und eine geeignete Bezugselektrode in eine wässrige Lösung, so liefert diese "Meßkette" eine elektrische Spannung, die abhängig vom pH-Wert der Lösung ist. Diese Spannung wird über einen Meßverstärker mit hohem Eingangswiderstand verstärkt und angezeigt.

Jede pH-Glas-Elektrode hat 2 charakteristische Kennwerte: das sog. Asymmetrie-Potential (= Restspannung in einer Lösung, deren pH-Wert genau dem Elektroden-Innenpuffer entspricht) und die Steilheit (= Spannungsabgabe pro pH-Einheit). Diese Kennwerte sind von Elektrode zu Elektrode unterschiedlich, außerdem verändern sie sich im Laufe der Betriebszeit. Damit sich diese Unterschiede bzw. Veränderungen nicht auf das Meßergebnis auswirken, ist es erforderlich, jede Elektrode an das zugehörige Meßgerät anzupassen, d.h. zu eichen (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten = WTW).

Geräte-Bedienung

Nach Herstellen der Netzverbindung wird zuerst der elektrische Nullpunkt kontrolliert. Der Schalter wird auf "Null" gestellt. Nach ca. 5 Minuten Einlaufzeit muß die Anzeige auf O stehen, sonst wird mit dem Regler nachgestellt.
Die Eichung erfolgt mit NBS-Pufferlösungen von WTW, die entsprechend den Richtlinien des "National Bureau of Standards/ USA" hergestellt werden.
Zur Asymmetriekorrektur benutzt man eine Pufferlösung, deren pH-Wert dem Wert des Innenpuffers der pH-Elektrode möglichst nahe kommt, sogenannter Neutralpuffer (pH 6,88 bei 20°C). Mittels Temperaturstellknopf wird auf die Temperatur der Lösung eingestellt.

Zur Steilheitskorrektur benutzt man eine Pufferlösung, deren pH-Wert dem zu erwartenden Meßwert möglichst nahe kommt, bei Meßungen im sauren Bereich Puffer pH 4,00 und im alkalischen Bereich Puffer pH 9,22.
Zu den Messungen wurde das pH-Meter der Wissenschaftlich-Technischen Werkstätten, 8120 Weilheim OB: Universal-Digitalmeter pH 610 E eingesetzt. Die Meßgenauigkeit beträgt nach Herstellerangaben 0,05 % von der Anzeige $\pm$ 1 digit. Diese Angabe wurde in mehrfachen Prüfserien zu jeweils 10 Messungen aus der gleichen Lösung überprüft und bestätigt. Die Abweichungen bei 10 Messungen aus der gleichen Lösung überschritten nie $\pm$ 0,01 pH-Wert-Einheiten. Die Ablesung erfolgte immer nach einigen Sekunden Verzögerung, sobald sich ein stabiler Anzeigewert eingestellt hatte.

4. Weitere Hilfsmittel und Arbeitsweise

Alle pH-Wert-Messungen und Titrationen wurden mit 25 ml - Erlenmeyerkolben ausgeführt. Die eingesetzte Lokalanästhetikummenge betrug durchgängig 10 ml. Dazu wurden, sofern keine 10 ml-Ampullen oder größere Abpackungen verfügbar waren, 2 x 5 ml bzw. 5 x 2 ml Ampullen gepoolt. Zur Titration wurden 2 ml Stabpipetten mit einer 0,1 ml-Gradierung benutzt, die ein tropfenweises Pipetieren gewährleisten. Damit zur pH-Wert-Messung das Diaphragma der Glaselektrode komplett eingetaucht war, wurden die Erlenmeyerkolben schief gehalten und bei den Titrationen die Lösung mit dem Magnetrührer gerührt. Die Reinigung der Glasgeräte geschah in Laborspülmaschienen mit Extran (Merck Art. 7555) und den laborüblichen Spülprogrammen, die immer ein 2-maliges abschließendes Spülen mit Aquabidest beinhalteten.

IV. Ergebnisse

Der Ergebnisteil umfaßt 3 Abschnitte. Zuerst werden die gemessenen pH-Werte der untersuchten Lokalanästhetika dargestellt zur ungefähren Einschätzung ihres Ionisationsgrades mit den dazugehörigen pKa-Werten.

Im Abschnitt Titration wird auf das Lösungsverhältnis der einzelnen Verbindungen und der verschiedenen Konzentrationen bei Alkalisierung mit NaOH und $NaHCO_3$ eingegangen. Drittens wird unter 'pH-optimierte Lokalanästhetikum-Lösung' eine Möglichkeit aufgezeigt, Lidocain in alkalischer Form kontinuierlich zu applizieren.

1. pH-Werte der untersuchten Lokalanästhetika

Die angegebenen Werte sind Doppelbestimmungen aus jeweils 2 Ampullen bzw. Fläschchen (10 und 50 ml). Bei kleineren Abpackungen wurden 2 Ampullen (5 ml) bzw. 5 Ampullen (2 ml) pro Bestimmung gepoolt.

Tab. 4: pH- und pKa-Werte* von Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Bupivacain und Etidocain.

Meßvolumen jeweils 10 ml

* (pKa-Werte nach Nemes et al., 1982)

Konzentration	pH 0,25 %	pH 0,5 %	pH 0,75 %	pH 1 %	pH 2 %	pH 4 %	pKa
Lidocain (50 ml)		6,78 6,73		6,79 6,77	6,78 6,85		7,87
Mepivacain 1 % + 2 % (5 ml) 4 % (2 ml) (mit Adrenalin)		(5,38) (5,47)		6,53 6,58	6,53 6,42	6,08 6,06	7,69
Prilocain (50 ml) (mit Adrenalin)				6,78 6,59	6,87 6,80 (4,03) (3,93		7.90
Bupivacain 0,25%+0,5%:5 ml 0,75%: 20 ml (mit Adrenalin)	6,00 6,14 (3,81) (3,70	5,88 5,97 (3,90) (3,95)	5,79 5,70				8,05
Etidocain (10 ml)				5,03 4,91			7,70

Aus der Tabelle 4 können mehrere Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Die Lösungen der mittellang wirkenden Lokalanästhetika Lidocain, Prilocain und Mepivacain, letzteres mit Ausnahme der konzentrierten 4 %-igen Form, liegen näher dem Neutralpunkt als das langwirkende Bupivacain und Etidocain.
2. Eine Abnahme des pH-Wertes mit steigender Konzentration ist beim Bupivacain und Mepivacain erkennbar.
3. Die den Ionisationsgrad bestimmende Differenz pKa-pH ist bei den langwirkenden Verbindungen größer (2 - 3 pH-Einheiten), als bei den mittellang wirkenden (1 - 1,5 pH-Einheiten). Eine Ausnahme macht hiervon das 4 %-ige Mepivacain.

2. Titration

Titriert wurde tropfenweise mit Natronlauge bzw. Natriumhydrogenkarbonat. War die Grenze des Löslichkeitsproduktes erreicht (Schlierenbildung bzw. Ausflocken bei plötzlichem Umschlag) wurde der pH-Wert kontrolliert. Blieb eine Trübung aus, wurde mit maximal 10 ml NaOH bzw. $NaHCO_3$ titriert, d.h. das Lokalanästhetikum auf 50 % der Ausgangskonzentration verdünnt. Die Lösungen wurden mit dem Magnetrührer so schnell gerührt, daß Wirbel- oder Blasenbildung gerade noch vermieden wurden. Zum Teil lösten sich die gebildeten Schlieren bei weiterem Rühren wieder auf. Dies ist unter der Rubrik "Bemerkungen" erwähnt. Der Trübungs-pH gibt, wenn nicht anders vermerkt, den Punkt des ersten Ausfällens des Lokalanästhetikums aus der Lösung an.

Zur ersten Orientierung über das Lösungsverhalten der verwendeten Lokalanästhetika wurde die "klassische Laborlauge" NaOH eingesetzt. Für die weiteren Alkalisierungen wurden Natriumhydrogenkarbonat, $NaHCO_3$ 8,4 % gewählt, um so eine mögliche Übertragbarkeit auf die klinische Praxis besser

abschätzen zu können.
Ziel war es, die geprüften Verbindungen möglichst nahe an den pKa-Wert zu titrieren, um so den Anteil ungeladener Base des Lokalanästhetikums an die 50 %-Marke anzunähern. Der pH-Wert der 1 m NaOH lag bei 13,3. Theoretisch sollte er 14,0 betragen, was jedoch auf Grund von Ionen-Interaktionen nicht erreicht wird. Die verwendeten Bikarbonatlösungen schwankten im pH-Wert zwischen 8,4 und 8,6.

Tab. 5: Titration von Lokalanästhetika mit 1 m bzw. 0,5 m NaOH bis zum ersten Auftreten einer Trübung.
Es wurden wieder Doppelbestimmungen mit jeweils 10 ml durchgeführt.

Lokalanästhetikum (Packungsgröße)	Ausgangs-pH	Trübungs-pH	titrierte ml 1 m NaOH	Bemerkungen
Lidocain 0,5 %. (50 ml)	6,65	Ø	2: pH 12,92 10: pH 13,30	Grenze des Löslichkeitsproduktes wird nicht erreicht.
	6,68	Ø	2: pH 13,01 10: pH 13,31	
			0,5 m NaOH	
1 %	6,77	7,40	0,05 (=1 Trp.)	Trübung löst sich wieder nach 2 min, nach 0,1 ml pH 7,64
(50 ml)	6,76	7,41	0,05 (=1 Trp.)	0,1 ml pH 7,69
2 %	6,74	6,98	0,05	Trübung löst sich wieder bei weiterem Rühren, endgültiges Ausflocken nach 0,15 ml pH 7,25
(50 ml)	6,78	6,99	0,05	0,15 ml pH 7,28
Mepivacain 1 %	6,43	8,92	0,60	Plötzlich starkes Ausflocken von einem Tropfen zum anderen
(5 ml)	6,48	8,50	0,55	
2 %	6,42	7,22	0,20	wie oben
(5 ml)	6,40	7,30	0,20	
4 %	5,95	6,80	0,20	wie oben
(2 ml)	6,01	6,85	0,20	

Lokalanästhetikum (Packungsgröße)	Ausgangs-pH	Trübungs-pH	titrierte ml 0,5 m NaOH	Bemerkungen
Prilocain				
1 %	6,83	8,82	0,70	Diskrete Schlierenbildung ab 1.Tropfen, die sich jedoch innerhalb weniger Sekunden wieder auflöst
(50 ml)	6,90	8,67	0,65	
2 %	6,87	7,81	0,45	wie oben
(50 ml)	6,89	7,78	0,45	
Bupivacain				
0,25 %	5,96	7,55	0,05	Schlagartiges Ausflocken mit dem 1. Tropfen
(5 ml)	6,06	7,64	0,05	
0,5 %	5,96	7,21	0,05	wie oben
(5 ml)	6,00	7,22	0,05	
0,75 %	5,73	7,00	0,05	wie oben
(20 ml)	5,81	7,04	0,05	
Etidocain				
1 %	4,98	6,17	0,05	wie oben
(10 ml)	5,01	6,19	0,05	

Nach der Titration mit 1 bzw. 0,5 m NaOH zeigt sich, daß die langwirkenden Verbindungen Bupivacain und Etidocain ungeeignet sind für die beabsichtigte Alkalisierung. Bei den drei mittellang wirkenden Lokalanästhetika sind es jeweils die schwach konzentrierten Varianten, die eine Alkalisierung bis an bzw. über den pKa-Wert hinaus erlauben, wobei diese Aussage für das Prilocain nur bedingt zutrifft.

Bei allen untersuchten Verbindungen besteht eine direkte Beziehung zwischen Konzentration und dem Löslichkeitsverhalten bei Alkalisierung. Das heißt, mit zunehmender Konzentration fällt der Trübungs-pH ab. Am empfindlichsten von allen geprüften Verbindungen reagierte das Etidocain, das bereits bei pH 6,1 - 6,2 ausflockte. Auf Grund dessen wird es bei der weiteren Prüfung nicht mehr berücksichtigt.

Das zur Azidose-Korrektur in der Klinik eingeführte und bewährte Natriumbikarbonat, $NaHCO_3$ 8,4 % wurde als nächstes Alkalisierungs-Agens benutzt. Natriumbikarbonat wurde deshalb verwandt, um daraus gegebenenfalls einen klinischen Einsatz zur pH-Optimierung eines Lokalanästhetikums herleiten zu können. Die Titration erfolgte wie mit Natronlauge tropfenweise bis zum ersten Auftreten von Schlieren bzw. dem Ausflocken.

Tab. 6.: Titration von Lokalanästhetika mit $NaHCO_3$ 8,4 % bis zum ersten Auftreten einer Trübung.
Es wurden wieder Doppelbestimmungen mit jeweils 10 ml durchgeführt.

Lokalanästhetikum (Packungsgröße)	Ausgangs-pH	Trübungs-pH	titrierte ml $NaHCO_3$ 8,4 %	Bemerkungen
Lidocain	6,76	Ø	10:pH 8,42	nach 10 ml keine
0,5 % (50 ml)	6,80	Ø	10:pH 8,39	Trübung
1 % (50 ml)	6,85	7,91	2,0	
	6,80	7,92	2,1	
2 % (50 ml)	6,84	7,35	0,75	
	6,79	7,34	0,80	
Mepivacain	6,54	7,69	2,10	
1 % (5 ml)	6,53	7,70	2,05	
2 % (5 ml)	6,52	7,58	2,05	
	6,52	7,61	2,10	
4 % (2 ml)	6,17	7,32	2,1	
	6,10	7,30	2,1	
0,5 % (5 ml) mit Adrenalin	5,38	Ø	10:pH 8,28	nach 10 ml keine
	5,35	Ø	10:pH 8,30	Trübung
Prilocain	6,88	Ø	10:pH 8,42	wie oben
1 % (50 ml)	6,78	Ø	10:pH 8,41	
2 % (50 ml)	6,89	7,89	3,1	
	6,88	7,88	3,0	

Lokalanästhetikum (Packungsgröße)	Ausgangs-pH	Trübungs-pH	titrierte ml $NaHCO_3$ 8,4 %	Bemerkungen
Bupivacain				
0,25 % (5 ml)	6,03	7,38	0,05	Leichte Trübung bereits nach 1 Tropfen, die jedoch nach etwa 1 m Rühren wieder verschwindet
		7,52	0,1	
	6,13	7,35	0,05	
		7,47	0,1	
0,5 % (5 ml)	5,93	7,04	0,05	wie oben
		7,16	0,1	
	5,96	7,12	0,05	
		7,17	0,1	
0,75 % (20 ml)	5,74	6,78	0,05	wie oben
		6,97	0,1	
	5,70	6,80	0,05	
		6,96	0,1	

Lidocain und Prilocain zeigten bei Alkalisierung mit Natriumbikarbonat ein ähnliches Titrationsverhalten. Zur Bestimmung der relativen pH-Wert-Änderung in Bezug zur zugegebenen Bikarbonatmenge wurden für Prilocain und Lidocain die Titrationen milliliterweise pH-Wert kontrolliert.

Tab. 7: pH-Wert-Änderung der Lokalanästhetika Prilocain 1 %, 2 % und Lidocain 0,5 % und 1 % bei Titration mit $NaHCO_3$ 8,4 % x)= Trübungs-pH

	Ausgangs-pH	pH nach ml $NaHCO_3$ 8,4 % 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prilocain	6,88	7,66	7,94	8,12	8,2o	8,27	8,32	8,36	8,39	8,41	8,42
1 %	6,78	7,63	7,90	8,08	8,18	8,27	8,32	8,35	8,37	8,40	8,41
Prilocain	6,89	7,47	7,68	7,84	$7,89^x \triangleq$ 3,1 ml						
2 %	6,88	7,47	7,70	$7,88^x$							
Lidocain	6,73	7,71	8,01	8,22	8,24	8,29	8,33	8,35	8,37	8,39	8,41
0,5 %	6,75	7,70	8,02	8,18	8,22	8,30	8,35	8,38	8,40	8,41	8,42
Lidocain	6,85	7,56	7,82	$7,85^x \triangleq$ 2,1 ml							
1 %	6,86	7,57	7,82	$7,86^x \triangleq$ 2,1 ml							

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Werte zur relativen pH-Änderung in einer eigenen Tabelle zusammengefaßt

Tab. 8: Relative pH-Wert-Änderung pro ml titrierte $NaHCO_3$ 8,4 % der Lokalanästhetika Prilocain 1 %, 2 % und Lidocain 0,5 % und 1 %

	Δ pH / ml $NaHCO_3$ 8,4 %									
ml $NaHCO_3$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prilocain	0,78	0,32	0,18	0,08	0,07	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01
1 %	0,85	0,27	0,18	0,10	0,09	0,05	0,03	0,02	0,03	0,01
Prilocain	0,58	0,21	0,16							
2 %	0,59	0,21	0,18							
Lidocain	0,98	0,30	0,21	0,02	0,05	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02
0,5 %	0,95	0,32	0,16	0,04	0,08	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01
Lidocain	0,71	0,26								
1 %	0,71	0,25								

Am stärksten ist der pH-Wert-Anstieg nach Zugabe des ersten Milliliters Bikarbonatlösung. Um 50 % und mehr wird die Differenz zwischen Ausgangs- und End-pH-Wert bereits nach dem ersten Milliliter verkleinert, d.h. bei einer knapp 10 % Bikarbonat-Zugabe (Lokalanästhetikum-Menge immer 10 ml).

3. pH-optimierte-Lokalanästhetikum-Lösung

Grundsätzlich erscheinen Prilocain und Lidocain gleichermaßen geeignet, zur Zubereitung einer pH-optimierten Lokalanästhetikum-Lösung verwandt zu werden. Auf Grund der geringeren Bewertung der relativen Toxizität in diesem Zusammenhang und der bekannten Methämoglobinbildung durch Prilocain fiel die Wahl bezüglich der weiteren Untersuchungen auf das Lidocain.

Aus Gründen sowohl der Verträglichkeit, wie auch der Preiswürdigkeit bieten sich Aquadest., physiologische Kochsalz-, Halb- und Vollelektrolytlösungen als Trägerlösungen für eine pH-optimierte-Lokalanästhetikum-Lösung an. pH-optimiert wird die Lösung betrachtet, deren pH-Wert möglichst nahe dem pKa-Wert des eingesetzten Lokalanästhetikums, hier Lidocain mit einem pKa-Wert von 7,87, kommt.

Wie aus den Tabellen 7 und 8 ersichtlich bringt 1 ml $NaHCO_3$ 8,4 % - Zugabe den relativ größten pH-Wert-Anstieg um rund 1 Einheit beim Lidocain 0,5 % auf einen pH-Wert von 7,7. Der pH-Wert 7,7 liegt weniger als 0,2 pH-Einheiten unter dem pKa-Wert von 7,87 und damit dem angestrebten Ziel schon relativ nah. Der pH-Wert der in Frage kommenden Trägerlösungen gibt die Tabelle 9 wieder.

Tab. 9: pH-Werte verschiedener Elektrolytlösungen
Packungsgröße: 500 ml
$\bar{x}$: Mittelwert, s: Standardabweichung

		$\bar{x}$	±	s
NaCl 0,9 % (Braun)	6,58/6,68/6,62/6,59/6,64/6,62		±	0,04
elomel^R (Boehringer) Vollelektrolytlös.	6,98/7,03/7,08/7,05/7,03/7,03		±	0,04
Sterofundin HG-5^R (Braun) Halbelektrolytlös.	5,23/5,24/5,24/5,25/5,24/5,24		±	0,01

Im ersten Ansatz wurde physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 % von Braun) mit 0,4 % Lidocain bis zum pKa-Wert des Lidocains (7,87) titriert. Für drei Proben ergaben sich dabei die folgenden pH-Werte.

Tab. 10: Titration von 20 ml NaCl 0,9 % mit 0,4 % Lidocain mit $NaHCO_3$ 8,4 %

pH-Wert	7,70/7,72/7,72	7,76/7,78/7,77	7,87 ≙ pKa
nach ml $NaHCO_3$ 8,4 %	2,0	2,2	2,73/2,75/2,72

Das heißt, durch einen 10%igen Bikarbonatzusatz (2,2 ml) wird die Kombinationslösung Lidocain in physiologischer Kochsalzlösung bis auf 0,1 pH-Einheit dem pKa-Wert von Lidocain angenähert.

Eine Fertiglösung mit 10 % Bikarbonatzusatz und 0,4 % Lidocain sieht, wie folgt, aus:

1) 220 ml NaCl 0,9 % (Braun
5 ml Lidocain 20 % (Astra)
25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun
250 ml Lösung

pH-Werte aus 3 Ansätzen:
7,79/ 7,80/ 7,78

oder z.B.

2) 220 ml elomel (Boehringer)
5 ml tidocain 20 % (Astra)
25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun)
250 ml Lösung

pH-Werte aus 3 Ansätzen:
7,76/ 7,74/ 7,76

Im Hinblick auf einen möglichen klinischen Einsatz sollte die pH-Wert-Konstanz der Einzelkomponenten, wie auch der Fertiglösungen anhand zweier Zehnerserien kontrolliert werden.

Tab. 11: pH-optimierte Lokalanästhetikumlösung mit 0,4 % Lidocain und 10 % $NaHCO_3$ 0,4 %

a) mit physiologischer Kochsalzlösung: 220 ml NaCl 0,9 % (Braun)
25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun)
5 ml Lidocain 20 % (Astra)

	pH-Werte										
Proben	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
NaCl 0,9 %	6,67	6,73	6,65	6,58	6,60	6,53	6,56	6,62	6,46	6,44	6,58 ± 0,09
NaCl 0,9 % + Lidocain	5,90	5,90	5,89	5,89	5,90	5,89	5,89	5,88	5,88	5,89	5,89 ± 0,01
NaCl 0,9 % + Lidocain + $NaHCO_3$	7,78	7,79	7,77	7,79	7,77	7,80	7,81	7,80	7,82	7,79	7,79 ± 0,02

b) mit Halbelektrolytlösung in 5 %iger Glukose (Sterofundin HG-5)

220 ml HG-5^{R} (Braun)

25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun)

5 ml Lidocain 20 % (Astra)

Proben	pH-Werte 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
HG 5^{R}	5,23	5,24	5,25	5,25	5,25	5,25	5,24	5,25	5,25	5,24	5,25 ± 0,01
HG 5^{R} + Lidocain	5,39	5,41	5,41	5,40	5,41	5,41	5,40	5,41	5,41	5,40	5,41 ± 0,01
HG 5^{R} + Lidocain + $NaHCO_3$	7,76	7,75	7,74	7,76	7,74	7,76	7,77	7,78	7,75	7,75	7,76 ± 0,01

Obwohl die Ausgangs-pH-Werte beider Lösungen der physiologischen Kochsalzlösung und der Halbelektrolytglukoselösung um 1,4 pH-Einheiten differieren, liegen die pH-Werte der Fertiglösungen sehr dicht beisammen. Beide Kombinationslösungen liegen mit Mittelwerten von 7,79 $\pm$ 0,02 (für NaCl 0,9 %) bzw. 7,76 $\pm$ 0,01 für HG-5^{R} nur etwa 0,1 unter dem pKa-Wert von Lidocain (7,87) und erscheinen somit gleichermaßen geeignet für einen möglichen klinischen Einsatz. Bezieht man in der Betrachtung der beiden vorgestellten Kombinationslösungen allerdings die Osmolarität und die bei Applikation evtl. über einen ganzen oder mehrere Tage sich ergebene Elektrolytbelastung mit ein, ist das Bild weniger vorteilhaft.

Zur Berechnung der theoretischen Osmolarität und der Natriumbelastung muß bemerkt werden, daß die 20 %ige Lidocainlösung zur pH-Wert-Anhebung mit Alkali versetzt ist. Entsprechend den Herstellerangaben wurden diese Daten bei der Berechnung der Osmolarität und Natriumzufuhr berücksichtigt.

1) Trägerlösung: NaCl 0,9 %

	mosm	mval Na^{+}
880 ml NaCl 0,9 %	271	135,5
100 ml $NaHCO_3$ 8,4 %	200	100
20 ml Lidocain^{R} 20 %	55	12,5
	526 mosm/l	248 mval/l

2) Trägerlösung: HG-5^{R}

880 ml HG-5	397	61,5
100 ml $NaHCO_3$ 8,4 %	200	100
20 ml Lidocain 20 %	55	12,5
	652 mosm/l	174,0 mval/l

Geht man von möglichen Infusionsmengen dieser Lösungen von 30 - 50 ml/h aus, so wird allein über diese Zufuhr der einfache bis doppelte Tagesbedarf an Natrium zugeführt. Eine Osmolarität von 520 bzw. 650 mosm/l erscheint ebenfalls als unnötig hoch.

Um die Osmolarität und die Natriumzufuhr zu reduzieren, wurden 2 Fertiglösungen mit der Trägerlösung Aqua dest. zubereitet.

Tab. 12: pH-optimierte Lidocainlösung (0,4 %) mit 10 % $NaHCO_3$ 8,4 %

a) mit Aqua dest.: 220 ml Ampuwa^R (Fresenius)
25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun)
5 ml Lidocain 20 % (Astra)

	pH-Werte										
Proben-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
Ampuwa^R	6,04	6,01	5,94	5,93	5,97	5,97	5,95	5,94	5,97	5,96	5,97 ± 0,03
Ampuwa^R + Xylocain	5,89	5,87	5,86	5,87	5,87	5,86	5,89	5,88	5,87	5,90	5,88 ± 0,01
Ampuwa^R + Xylocain + $NaHCO_3$	7,90	7,91	7,92	7,97	7,93	7,85	7,89	7,93	7,88	7,91	7,91 ± 0,03

b) mit Aqua dest. und Zusatz von 10 % NaCl 0,9 %:

195 ml Ampuwa^R (Fresenius)
25 ml $NaHCO_3$ 8,4 % (Braun)
25 ml NaCl 0,9 % (Braun)
5 ml Lidocain 20 % (Astra)

	pH-Werte										
Proben-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
Ampuwa^R	5,87	5,89	5,88	5,92	5,91	5,89	5,87	5,83	5,82	5,82	5,87 ± 0,04
Ampuwa^R + Lidocain	5,85	5,87	5,89	5,89	5,90	5,85	5,87	5,87	5,88	5,89	5,88 ± 0,02
Ampuwa^R + Lidocain + $NaHCO_3$	7,84	7,88	7,88	7,88	7,91	7,85	7,87	7,86	7,87	7,92	7,88 ± 0,02
Ampuwa^R + Lidocain + $NaHCO_3$ + NaCl 0,9%	7,84	7,87	7,88	7,88	7,91	7,85	7,87	7,86	7,87	7,91	7,87 ± 0,02

Die in diesem Fall günstigeren Werte für Natriumzufuhr und Osmolarität lauten, wie folgt:

1) Trägerlösung: Aqua dest.
Vereinfachend wird eine minimale, klinisch nicht relevante Verschleppung von Elektrolyten bei der Herstellung von Aqua dest. vernachlässigt und die Osmolarität = 0 gesetzt.

	mosm	mval Na^+
880 ml Ampuwa^R	0	0
100 ml $NaHCO_3$ 8,4 %	200	100
20 ml Lidocain 20 %	55	12,5
	255 mosm/l	112,5 mval/l

2) Trägerlösung: Aqua dest. + Kochsalzzusatz

780 ml Ampuwa^R	0	0
100 ml $NaHCO_3$ 8,4 %	200	100
100 ml NaCl 0,9 %	30,8	15,4
20 ml Lidocain 20 %	55	12,5
	285,8 mosm/l	127,9 mval/l

V. Diskussion

Im folgenden sollen die Gründe dargestellt werden, die anhand der gemessenen, wie auch der bekannten physikochemischen Eigenschaften der geprüften Lokalanästhetika dazu führten, eine Kombinationslösung niedriger Konzentration in pH-optimierter Form zur Dauerapplikation für den klinischen Bedarf anzubieten.

1. pH-Werte

Das Procain als klassischer Vertreter der Ester-Lokalanästhetika besitzt eine geringe Lagerungsstabilität (Geddes, 1954). Dies spielt für die heute hauptsächlich eingesetzten Amid-Lokalanästhetika nur noch eine untergeordnete Rolle, mit Ausnahme der relativ licht- und hitzeempfindlichen adrenalinhaltigen Lösungen. Bei diesen tritt nach mehrmonatiger Lagerzeit ein starker pH-Abfall auf. Die Zersetzung des Adrenalins ist nicht immer mit bloßem Auge erkennbar und kann zu lokalen toxischen Erscheinungen führen (Schmidt et al., 1976). Abhängig von der Konzentration und den Zusätzen werden für die klinik-üblichen Lokalanästhetika Haltbarkeitsgarantien von 2 bis zu 3 1/2 Jahren gegeben (Astra Herstellerangabe).

Auffällig und anerkennenswert ist das Herstellerbemühen, die pH-Werte der handelsüblichen Lösungen an die pKa-Werte anzunähern. Dem sind allerdings Grenzen gesetzt, die durch das Löslichkeitsprodukt vorgegeben sind - besonders bei den hoch konzentrierten Lösungen- und Sicherheitsbedenken, die die mögliche Freisetzung alkalischer Valenzen aus dem Glas beim Einschmelzen und Lagern betreffen. Der deutliche Trend "weg von den saueren Lösungen" soll stellvertretend für die Amid-Lokalanästhetika anhand der Werte des Lidocains aufgezeigt werden.

Tab. 12: pH-Werte von Lidocainlösungen
(Konzentrationsbereich 0,5 - 2,0 %)

Martindale	1977	4,0 - 5,5
Moore	1981	6,3
Nemes et al.	1982	6,6
Eigene Werte	1983	6,7 - 6,8
Lehmann	1984	6,6 - 6,9

Will man die Messungen zum pH von Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Bupivacain und Etidocain (Tabelle 4) bewerten, so bietet sich folgendes an: Die mittellang wirkenden Verbindungen Lidocain, Mepivacain und Prilocain liegen im unteren und mittleren Dosisbereich (0,5 - 2,0 %) nur etwa 1 pH-Wert-Einheit unter ihren pKa-Werten. Diese Differenz beträgt bei Bupivacain und Etidocain mehr als 2 pH-Wert-Einheiten. Von daher kann man annehmen, daß das Löslichkeitsprodukt bei den mittellang wirkenden Lokalanästhetika größer ist als bei den langwirkenden und damit die Voraussetzungen für eine Alkalisierung der Lösung günstiger.

2. Titration

Nach ihrem Titrationsverhalten scheiden die beiden langwirkenden Verbindungen Bupivacain und Etidocain aus der engeren Wahl aus. Augenscheinlich ist bei ihnen die Spanne zwischen pH-Wert der handelsüblichen Lösung und der pH-bedingten Grenze ihres Löslichkeitsproduktes sehr eng. Beim Etidocain können überdies noch grundsätzliche Einwände ins Feld geführt werden. Dank seines sehr hohen Verteilungskoeffizienten ist vermutlich die Affinität des Etidocains zu den markhaltigen Fasern größer als zu den sensiblen, wodurch die intensive Motorblockade und die häufig inkomplette Unterbrechung sensibler Fasern in Zusmmenhang gebracht werden können (Niemer, 1982 a).

Betrachtet man die für den klinischen Einsatz relevante Titration mit Natriumbikarbonat (Tab. 6), so ist sowohl beim Lidocain, wie auch beim Mepivacain für die 1 %ige Lösung die Grenze des Löslichkeitsproduktes im Bereich der Dissoziationskonstanten gegeben. Ein günstigeres Bild für die Alkalisierung ergibt sich beim Prilocain 1 % und Lidocain 0,5 %. Beide Lösungen lassen sich ohne Ausfällung bis zum pH-Wert der Bikarbonatlösung (pH 8,4) alkalisieren.

Eine Alkalisierung, die den pH-Wert auf 7,7 bis 7,9 je nach pKa-Wert anhebt ist unter Berücksichtigung der physiologischen Gegebenheiten vertretbar und risikolos. Diese Form der mäßigen Alkalisierung, die eine deutliche Steigerung des Anteils leicht permeierender Basen bedingt, wird als pH-Optimierung bezeichnet. Eine darüber hinausgehende Alkalisierung ergäbe zwar eine weitere Steigerung des Anteils ungeladener Base des Lokalanästhetikums, jedoch um den Preis einer zusätzlichen Belastung der körpereigenen Puffersysteme. Somit bleibt festzuhalten, daß sich für das anvisierte Ziel Lösungen von Lidocain und Mepivacain um 0,5 % und für das Prilocain um 1 % anbieten.

Covino und Vassallo (1976) führen aus,daß für die Qualität einer Leitungsblockade vor allem der pKa-Wert, die Lipidlöslichkeit und die Proteinbindung bestimmend sind. Im allgemeinen sind ein niedriger pKa-Wert und eine hohe Lipidlöslichkeit mit kurzer Anschlagszeit und eine hohe Proteinbindung mit langer Wirkdauer verknüpft.

Bewertet man die drei mittellang wirkenden Lokalanästhetika in Hinblick auf ihre Eignung für die kontinuierliche Applikation im postoperativen und geburtshilflichen Bereich, so sind neben den genannten Parametern vor allem toxikologische Aspekte von Bedeutung.

Die pKa-Werte aller drei Verbindungen Mepivacain 7,69, Lidocain 7,87 und Prilocain 7,90 (Nemes et al., 1982) liegen eng beieinander. Ein kleiner Vorteil ergibt sich hier zugunsten des Mepivacains, das den niedrigsten pKa-Wert besitzt.

Nach den Verteilungskoeffizienten (Prilocain 0,8, Mepivacain 1,0 und Lidocain 2,9 (Nemes et al., 1982)) ist das Lidocain durch die größte Lipidlöslichkeit gekennzeichnet. Dies ist vorteilhaft in Hinblick auf das Penetrationsvermögen und eine kurze Anschlagszeit.

Braid und Scott (1965) fanden nach Applikation von jeweils 400 mg Lidocain bzw. Prilocain zur periduralen und Intercostalblockade um 42 - 52 % höhere Plasmaspiegel für das Lidocain. Dieses Handicap wird zum Teil kompensiert durch die höhere intrinsische Potenz des Lidocains, die eine Dosisreduktion ermöglicht. Nach Covino und Vassallo (1976) lauten die Indices für die relative intrinsische Potenz wie folgt: Mepivacain 2, Prilocain 3 und Lidocain 4.

Nach Bromage (1965) ist das Lidocain dem Prilocain im operativen Bereich unterlegen. Es weist zwar eine kürzere Anschlagszeit auf, hat aber eine kürzere Wirkungsdauer, und eine Motorblockade fehlt weitgehend. Genau dieses Profil an Eigenschaften ist jedoch günstig für den beabsichtigten Verwendungszweck. Nach I.v.-Infusion ist die Eliminationshalbwertszeit von Mepivacain generell länger, als die von Prilocain (Arthur et al., 1979). Die Eliminationshalbwertszeit von Mepivacain ist auch länger als die von Lidocain. Nach epiduraler Injektion gleicher Mengen jeweils 0,25 %iger Lösungen lagen die Blutkonzentrationen von Mepivacain von 20 min nach Injektion bis zur letzten Messung 2 1/2 Stunden danach konstant um etwa 50 % über denen des Lidocains (Neumark, 1980).

Zieht man Zwischenbilanz, so ergeben sich Vorteile für das Prilocain und das Lidocain, wogegen das Mepivacain für kontinuierliche Zufuhr etwas weniger geeignet erscheint. Hinsichtlich der Metabolite muß bei der Langzeitapplikation sowohl beim Lidocain wie auch beim Prilocain eine gewisse Vorsicht beachtet werden.

Beim Lidocain sind es die Abbauprodukte Monoethylglycin-Xylidid und Glycin-Xylidid, die das Konvulsionspotential des Lidocains erhöhen können. Beim Prilocain ist es das Orthotoluidin, das als Methämoglobinbildner den Sauerstofftransport stören kann (Krebs, 1978; Niemer, 1982 a).

Für eine Bevorzugung des Lidocains gegenüber dem Prilocain zur Herstellung einer Lösung zur kontinuierlichen Applikation im postoperativen und geburtshilflichen Bereich sprechen die folgenden Fakten:

1. Die Anschlagszeit des Lidocains ist kürzer.
2. Eine Motorblockade fehlt weitgehend.
3. Es existiert eine zugelassene, hochkonzentrierte Form (Xylocain^{R} 20 %), die zur Herstellung einer entsprechenden Infusionslösung geeignet ist.

3. pH-optimierte-Lidocainlösung

Aus den dargestellten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß schwach konzentrierte Lösungen geeigneter sind zur pH-Optimierung als hochkonzentrierte. Bei Auswahl eines mittellang wirkenden Lokalanästhetikums bietet sich überdies auf Grund der Wirkungsdauer mehr die kontinierliche Applikation an, als bei langwirkenden.

Trotzdem sollen in Anlehnung an Rosenblatt und Mitarbeiter (1983) noch einmal die Vorteile der kontinierliche Applikation bei der Peridualanalgesie aufgelistet werden.

1. Mögliche Komplikationen jeder Katheter-Peridural-Analgesie sind die unbemerkte intravasale Lage oder die Duraperforation. In beiden Fällen kann es nach einer Bolusinjektion zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Bei der intravasalen Lage können cardiale und cerebrale Intoxikationen von der Bradyarrhythmie bis hin zum generalisierten Krampfanfall ausgelöst werden. Bei der versehentlichen subarachnoidalen Injektion großer Volumina kommt es zur totalen Spinalanästhesie bzw. auch zu Erscheinungsformen der ZNS-Intoxikation.

   In beiden Fällen ermöglicht die kontinuierliche Dosierung ein frühzeitiges Erkennen der sich langsam steigernden Symptomatik. Überdies scheint nach den Beobachtungen von Seeling et al. (1982) weniger die absolute Größe der Plasmakonzentration, als vielmehr die Geschwindigkeit des Konzentrationsanstieges für das Auftreten cerebraler und cardialer Intoxikationen ausschlaggebend zu sein.

2. Die Konstanz der Analgesie, die nicht wie bei intermittierender Gabe immer wieder von Schmerzphasen unterbrochen wird, ist ein besonders wichtiges Argument für diese Methode.

3. Die Stabilität des Blocks bei gut austitrierter Zufuhr führt zu einer Stabilität des Kreislaufs, wie sie die fraktionierte Gabe mit immer wieder auftretenden hypotensiven Krisen nicht erreicht.

4. Zum Schluß sei noch der Vorteil für den Anwender erwähnt, wie er sich nach eigenen Erfahrungen darstellt. Nach einer initialen, zwar auch über Stunden reichenden Beobachtung zum Austitrieren der Zufuhrgeschwindigkeit ergibt sich für den Anwender eine wesentliche Entlastung. Die Überwachung ist in der Regel leichter delegierbar als die Anwendung.

Sjögren und Wright (1972 a,b,c) nehmen in ihrer umfangreichen und gut dokumentierten Studie Stellung zu den Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Epiduralblockade mit lumbalem bzw. thorakalem Zugang über die Zeit von 2 Tagen. Im Kreislaufverhalten finden sich als einzige signifikante Änderung einen Abfall des mittleren arteriellen Drucks um 10 %. Die Atmung wird nur bei der thorakalen PDA leicht deprimiert (Abfall des Pa 0_2 von 86 auf 77 mm Hg und Anstieg des Pa CO_2 auf 42 mm Hg) ohne Notwendigkeit zum Eingreifen. Die Blutspiegel erreichten nach 38 h noch keinen 'steady-state' mit Maximalwerten von 4 - 5 µg/ml. Diskrete ZNS-Intoxikations-Erscheinungen, die sich einmal in der stärksten Form als Muskelfasciculationen und Tremor zeigten, waren die Folge von Bolus-Injektionen mit 2 %igem Lidocain. Die Blutspiegel lagen dabei über 6µg/ml. Dabei muß man die hohe Dosis von 3,2 mg/h/kg für die thorakale PDA und 4,5 mg/h/kg für die lumbale PDA berücksichtigen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch pH-Optimierung mit Mengen um 50 % und darunter der Dosierung von Sjögren und Wright auszukommen.

Ein bei langdauernder Anwendung immer wieder auftauchendes Problem stellt die Tachyphylaxie dar (Bromage, 1978; Cohen et al., 1968; Tucker und Mather, 1980; Wüst et al., 1980; Tucker, 1983). Unter Tachyphylaxie verstehen wir die

zunehmende Toleranz gegenüber einer Droge nach wiederholter Verabreichung (Cohen et al., 1968). Tucker (1983) schreibt über die Tachyphylaxie "The mechanism of this phenomenon is obscure but may relate to the progressive development of perineural oedema or acidosis". Demgegenüber ist für die beiden Autorengruppen um Cohen (1968)und Wüst (1980) die Ursache der Tachyphylaxie mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Azidose zu sehen. Auf Grund ihrer Untersuchungen an Hunden (kontinuierliche Spinalanästhesie) und an Patientinnen der Geburtshilfe (kontinuierliche Caudalanästhesie) kommen Cohen und Mitarbeiter (1968) zu dem folgenden Schluß: Langdauernde Applikationen, sowohl intermittierend, wie auch kontinuierlich, von saueren Salzen der Lokalanästhetika in Körperregionen mit begrenzter Pufferkapazität, wie z.B. den Peri- und Subduralraum, führen zur Tachyphylaxie.

Wüst und Mitarbeiter (1980) können diese Hypothese mit ihren Befunden bei kontinuierlicher thorakaler Epiduralanalgesie stützen. Sie ermittelten eine pH-Abhängigkeit der Tachyphylaxie, derart, daß sie ausgeprägter war bei der sauereren Lösung des gleichen Lokalanästhetikums, Bupivacain. Weiterhin ließ sich die Tachyphylaxie durch eine 4-stündige Infusionspause, die nach Meinung der Autoren geeignet ist, die epidurale Azidose zu kompensieren, durchbrechen. Danach bestand wieder die ursprüngliche Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten pH-optimierten Lidocainlösung gelingt es möglicherweise, die Vorteile der Alkalisierung des Lokalanästhetikums wie sie Galindo (1983) und Buckley et al., (1983) für die Einmalapplikation vorgestellt haben, mit den Vorteilen der kontinuierlichen Zufuhr zu verbinden. Dank ihrer im physiologischen Bereich liegenden Osmolarität und der geringeren Natriumbelastung bieten sich dafür die beiden "Ampuwa-Lösungen" an.

Bezieht man noch die Erfahrung von Boulogne und Feiss (1983) mit ein, ergäbe sich ein Vorteil für die leicht hypoosmolare Lösung mit 255 mosm/l. Die beiden Autoren fanden nach einer Blockade des Plexus brachialis eine ungewöhnlich lange Wirkdauer von über 24 h und führten dies auf die Hypoosmolarität ihrer Lösung (141 mosm/l einer Mischung von Bupivacain 0,5 % mit Aqua dest.) zurück. Die Vorteile für die Patienten wären durch die Verkürzung der Anschlagezeit eine schneller eintretende Schmerzfreiheit und durch niedrigere Dosierung eine geringere Belastung mit dem zugeführten Pharmakon, somit mehr Sicherheit vor toxischen Symptomen.

VI. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine pH-optimierte Lokalanästhetikumlösung zur kontinuierlichen Applikation im postoperativen und geburtshilflichen Bereich zu erarbeiten. Unter pH-Optimierung soll eine Alkalisierung geringen Umfangs bis zum pKa-Wert des verwendeten Lokalanästhetikums verstanden werden.

Die heute am häufigsten in der Klinik eingesetzten Lokalanästhetika stellen nach ihrer chemischen Charakteristik sekundäre und tertiäre Amine dar. Entsprechend ihrer Wirkungsdauer werden die mittellang wirkenden - Lidocain, Mepivacain und Prilocain - von den langwirkenden Verbindungen - Bupivacain und Etidocain - unterschieden. Die häufigste Bindungsform der handelsüblichen Lösungen stellen die sauren Hydrochloride dar. Die pKa-Werte der betreffenden Verbindungen liegen dagegen im alkalischen Bereich.

Auf Grund dieser Differenz von Lösungs-pH zum pKa-Wert ist der größte Teil, nämlich über 90 %, der Lokalanästhetika in protonisierter Form als Kation in Lösung.Das Kation stellt zwar das eigentliche Wirkprinzip am Axon dar, doch die Transportform, die die Strecke Injektionsort - Axon überwinden muß, ist die lipidlösliche Base. Eine Alkalisierung dieser Lösung möglichst nahe an den pKa-Wert, pH-Optimierung, erscheint somit vorteilhaft im Sinne einer möglichen Dosisreduktion und Verkürzung der Anschlagszeit.

Die pH-Werte verschiedener Konzentrationen der erwähnten Lokalanästhetika und ihr Löslichkeitsverhalten bei Alkalisierung mit Natronlauge und Natriumbikarbonat werden gemessen. Für eine pH-Optimierung bieten sich auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften die mittellang wirkenden Verbindungen an. Anhand der vorgegebenen Meßwerte, toxikologischer Daten aus der Literatur und praxisrelevanter Über-

legungen bezüglich eines möglichen Einsatzes in der Klinik fällt die Wahl zur Herstellung einer Fertiglösung auf Lidocain.

Die verschiedenen Möglichkeiten einer 0,4 %igen Lidocainlösung in pH-optimierter Form ergeben sich aus der Trägerlösung. Die pH-Optimierung wird durch Zusatz von 10 % $NaHCO_3$ 8,4 % erreicht. Als Trägerlösungen kommen in Betracht physiologische Kochsalzlösung, Voll-, Halbelektrolytlösungen und Aqua dest.. Bei einer Kombination mit Elektrolytlösungen liegen die erreichten pH-Werte 0,1 - 0,2 unter dem pKa von Lidocain, somit im günstigen Bereich. Nachteilig sind dabei die erhöhten Osmolaritäten von 520 bis 650 mosm/l und die Natriumbelastung in der Größenordnung von 180 - 250 mval/l.

Günstiger sind die Kenndaten einer Kombinationslösung mit Aqua dest. (Ampuwa^R) als Träger. Der pH-Wert beträgt 7,91 $\pm$ 0,03 für Ampuwa^R ohne NaCl-Zusatz und 7,87 $\pm$ 0,02 für Ampuwa^R mit NaCl-Zusatz. Die Osmolarität ist für die kochsalzfreie Zubereitung mit 255 mosm/l leicht hypoosmolar und für die kochsalzhaltige Variante mit 286 mosm/l fast isoosmolar zu Plasma und Liquor. Die Natriumbelastung beträgt dabei 112,5 mval/l bzw. 128 mval/l. Bei dem pKa-Wert 7,87 von Lidocain ist somit das zugeführte Lidocain zu etwa 50 % als leicht diffusible Base vorliegend. Als Vorteile für die Praxis ergäben sich daraus eine Verkürzung der Anschlagszeit und eine Dosisreduktion.

VII. Literaturverzeichnis

ABC-Chemie (1965)
Band 1, 2. Auflage
Harri Deutsch, Frankfurt.

Arthur, G.R., Scott, D.H.T., Boyes, R.N., Scott, D.B. (1979)
Pharmacokinetic and clinical pharmacological studies with mepivacaine and prilocaine.
Br.J.Anaesth. 51, 481-485.

Boulogne, P. und Feiss, P. (1983)
Bloc prolongé du plexus brachial à la bupivacaine.
Ann.Fr.Anesth.Réanim.2, 426-427.

Braid, D.P., Scott, D.B. (1965)
The systemic absorption of local analgesic drugs.
Br.J.Anaesth.37, 394-404.

Bromage, P.R. (1965)
A comparison of the hydrochloride salts of lignocaine and prilocaine for epidural analgesica.
Br.J.Anaesth.37, 753-761.

Bromage, P.R. (1978)
Epidural Analgesia.
Saunders, Philadelphia.

Buckley, F.P., Neto, G.D. und Fink,B.R. (1983)
pH of solution and duration of local anesthetic block.
Regional Anesthesia V. 8, No. 1, 36.

Cohen, E.N., Levine, D.A., Collins, J.E., Gunther, R.E.(1968)
The role of pH in the development of tachyphylaxis to local anesthetic agents.
Anesthesiology V. 29, N.5, 994-1001.

Covino, B.G., Vassallo, H.G. (1976)
Local Anesthetics.
Mechanisms of action and clinical use.
Grune and Stratton , New York.

Christen, H.R. (1973)
Chemie - Säure / Base - Gleichgewichte.
Redoxvorgänge.
Diesterweg, Salle.

Galindo, A. (1983)
pH-adjusted local anesthetics:
clinical experience.
Regional Anesthesia Vol. 8, No. 1, 35-36.

Geddes, I.C. (1954)
A review of local anaesthetics.
Br.J.Anaesth.V. 26, 208-224.

Hempel, V. und Baur, K.F. (1982)
Regionalanästhesie für Schulter, Arm und Hand.
Urban und Schwarzenberg, München.

Hempel, V. (1983)
pers. Mitteilung.

Killian, H. (1973)
Lokalanästhesie und Lokalanästhetika.
Thieme, Stuttgart.

Krebs, R. (1978)
Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika.
in: Lokalanästhesie, 32 - 50.
Hrsg.: Ahnefeld et. al. Springer, Berlin.

Lehmann, P. (1984)
Risiken bei Lokal- und Regionalanästhesie.
Anästhesiologie und Intensivmedizin. 25, 47-52.

Löfström, J.B. (1982)
Physiologic disposition of local anesthetics.
Regional Anesthesia V. 7, N.1, 33 - 38.

Martindale (1977)
The Extra Pharmacopoeia.
Pharmaceutical Press, London.

Mather, L. (1975)
in Discussion zu: Drummond, G.B.
Effects of regional intravenous anaesthesia on blood flow.
Br.J.Anaesth.47, 237 - 240.

Moore, D.C. (1981)
The pH of local anesthetic solutions.
Anesthesia and Analgesia V. 60, No. 11, 833 - 834.

Nemes, Niemer, Noack (1982)
Datenbuch Anästhesiologie.
2. Auflage, Fischer, Stuttgart.

Neumark, J. (1980)
Die kontinuierliche lumbale Epiduralanästhesie.
Springer, Berlin.

Niemer, M. (1982a)
Klinische Relevanzen der Pharmakokinetik.
in: Regionalanästhesie, 3-10
Hrsg.: Brückner, Springer, Berlin.

Niemer, M. (1982b)
Pharmakologie und Pharmakokinetik der Lokalanästhesie.
in: Epidural-Anästhesie, Moderne Beatmungsmethoden, Fettembolie, Fettemulsionen, 5-11.
Hrsg.: Reissigl, Bibliomed Melsungen.

Parker, E.A. (1971)
Xylocaine (R) hydrochlorid 2 % injection. Compatibility Digest.
Am.H.Hosp.Pharm.28, 805.

Ritchie, J.M. (1971)
The mechanism of action of local anesthetic agents.
in: Local anesthetics.
Hrsg.:Lechat
Vol. 1, 131 - 166.

Rosenblatt, R., Wright, R., Denson, D. und Roj, P.(1983)
Continuous epidural infusions for obstetric analgesia.
Regional Anesthesia V. 8, N. 1, 10-15.

Schmidt, K., Heller, W. und Schorer, R. (1982)
Untersuchungen zur Stabilität adrenalinhaltiger Lokalanaesthetika.
Anaesthesist 25: 342 - 344.

Seeling, W., Altemeyer, L.-H., Berg, S., Dick, W., Koßmann, B. (1982)
Bupivacain Konzentrationen im Serum von Patienten mit kontinuierlicher thorakaler Katheterperiduralanaesthesie.
Anaesthesist 31, 434 - 438.

Sjögren, S. und Wright, B. (1972a)
Circulatory changes during continuos epidural blockade.
Acta anaesth.Scandinav.16, 5-25.

Sjögren, S. und Wright, B. (1972b)
Respiratory changes during continuos epidural blockade.
Acta anaesth.Scandinav. 16, 27-49.

Sjögren, S. und Wright, B. (1972c)
Blood concentration of Lidocaine during continuos epidural blockade.
Acta anaesth.Scandinav. 16, 51-56.

Tucker, G.T., Boyes, R.N., Bridenbaugh, P.O., Moore, D.C.(1970)
Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma.
Anesthesiology V. 33, N. 3, 287-303.

Tucker,G.T. und Mather, L.E. (1980)
Absorption and disposition of local anesthetics: Pharmacokinetic
in
Cousins, M.J. und Bridenbaugh, P.O.
Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain.
Lippincott, Philadelphia.

Tucker, G.T. (1983)
Local anesthetics for continuos epidural block.
in: Die kontinuierliche Periduralanästhesie: 20 - 26.
Hrsg.: Meyer, J. und Nolte, H.
Thieme, Stuttgart.

WTW
Beschreibung und Bedienungsanleitung zum Universal-Digital-meter pH 610 E
Wissenschaftlich - Technische Werkstätten, 8120 Weilheim OB

Wuest, H.J., Liebau, W., Richter, O., Strasser, K. (1980)
Tachyphylaxie bei kontinuierlicher thorakaler Epiduralanalgesie mit Bupivacain 0,125 % und 0,25 %.
Anaesth.Intensivther. Notfallmed. 15, 2, 159-165.

Lebenslauf:

Name:	Günther Adler	
Geburtsdatum:	19. November 1945	
Geburtsort:	Asch, Kreis Eger, Sudetenland	
Eltern:	Georg Adler, Staatsrechtswissenschaftler	
	Martha Adler, Kaufmännische Angestellte	
Familienstand:	verheiratet	
Schulausbildung:	1952-56	Grundschule, Neusatzschule in Worms/Rhein
	1956-59	Gauß-Gymnasium in Worms
	1959-62	Realprogymnasium in Blieskastel/Saar
	1962-66	Städt. Knabengymnasium in Saarbrücken
	1966	Abitur
Wehrdienst:	1966-68	in Bruchsal und Sonthofen
Studium und berufliche Tätigkeit:	1968-69	Biologiestudium in Saarbrücken
	1969-73	Agrarbiologiestudium in Hohenheim
	1973	Abschluß des Studiums: Diplom
	1973-75	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Tierernährung
	1974-75	Medizinstudium in Hohenheim
	1975-80	Medizinstudium in Tübingen
	1980	Abschluß des Studiums:
	15.10.1980	Staatsexamen
	1981	ab April: Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Nürtingen, Abteilung Anästhesie
	1982	September Promotion zum Dr.sc.agr an der Universität Hohenheim
	1983	ab Januar: Wissenschaftlicher Angestellter am Klinikum Tübingen, Zentralinstitut für Anästhesie

Herrn Prof. Dr. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. W. Heller für die Möglichkeit, im Labor der Chirurgischen Klinik arbeiten zu können, sowie für seine Unterstützung dabei.

Druck und Gesamtherstellung:
H. Hummel, Bismarckstr. 116/6
D-7410 Reutlingen, Tel. 0 71 21/4 53 77